



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RITUXIMAB. NOVEX 10 mg/mL. CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA. P.B 1.409.

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Anticuerpos monoclonales.  
**Código ATC:** L01XC02.

### 3.1. Farmacodinamia

Novex es un medicamento biosimilar.

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y, por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcy de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (natural killer). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

### 3.2. Farmacocinética

Se determinó la farmacocinética de rituximab biosimilar comparada con Mabthera producto de referencia, después de dosis única intravenosa de 30 mg/kg en monos machos. Los resultados fueron los siguientes:

C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-216h</sub> fueron aproximadamente de un 20% superior en el grupo de Mabthera en relación con el grupo de rituximab (Novex).

La vida media de eliminación fue comparable entre el grupo de rituximab (Novex) 5,6 +/- 0,4 días y el grupo de Mabthera 5,4 +/- 0,9 días.





La media del tiempo de residencia ( $MRT_{inf}$ ) fue comparable entre los grupos. Rituximab (Novex) 188 +/- 45 h y 187 +/- 48 h para Mabthera.

El volumen de distribución de la fase terminal ( $V_z$ ), volumen de distribución de la fase estacionaria ( $V_{ss}$ ) y el aclaramiento fueron comparables:

Rituximab (Novex):  $V_z = 0,20 \pm 0,03$  L,  $V_{ss} = 0,20 \pm 0,03$  L,  $CL = 0,0010 \pm 0,0001$  L/h.

Mabthera:  $V_z = 0,20 \pm 0,05$  L,  $V_{ss} = 0,20 \pm 0,05$  L,  $CL = 0,0009 \pm 0,0002$  L/h.

El porcentaje de  $AUC_{inf}$  extrapolado es alto debido a que el perfil de PK se trunca en los tiempos en que no se observó la linealidad.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Se ha demostrado que rituximab posee una alta especificidad para el antígeno CD20 de las células B. Durante los ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó ningún otro efecto además de la depleción de células B en la sangre periférica y en el tejido linfático.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

No se han llevado a cabo pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que esas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para establecer el potencial carcinogénico de rituximab. No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab en la fertilidad.

En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto en los órganos reproductores en machos o hembras. Adicionalmente, se mostró que no tiene efectos en la calidad del semen. En estudios del desarrollo embrionario en ratones provocó disminución del peso y pérdidas de implantación del feto, a unas exposiciones sistémicas consideradas superiores a la exposición terapéutica humana. No hay evidencia de teratogénesis resultante de la exposición sistémica al producto.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento en pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin de células B indolente, recidivante o quimio resistente.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tratamiento en pacientes con linfoma No Hodgkin de células B grandes y células CD20 positivas en combinación con la pauta poliquimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Tratamiento de pacientes con linfoma No Hodgkin de células B resistente al tratamiento sin uso previo de rituximab, en combinación con quimioterapia de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP).

Tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma No Hodgkin subtipo folicular estadio III-IV, CD20 (+), resistentes o recidivantes a tratamientos previos que no incluyan rituximab y que presenten respuesta objetiva medible de la enfermedad después del tratamiento de inducción.

Tratamiento de pacientes con linfoma No Hodgkin subtipo folicular, estadio III-IV, en asociación con quimioterapia.

Tratamiento de mantenimiento de linfoma No Hodgkin folicular que haya respondido a la terapia de inducción.

En asociación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada anteriormente o recidivante/refractaria.

Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.

Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

Tratamiento de vasculitis activa y severa asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Linfoma No Hodgkin de células B indolente, recidivante o quimio resistente:  
Adultos: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, vía endovenosa en infusión, una vez por semana por 4 semanas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Linfoma No Hodgkin de células B grandes y células CD20 positivas en combinación con la pauta poliquimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona):

Adultos y edad avanzada ( $\geq 65$  años):  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal vía IV en infusión el 1° día del ciclo en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida  $750 \text{ mg/m}^2$ , doxorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$ , vincristina  $1,4 \text{ mg/m}^2$  máximo  $2 \text{ mg/dosis}$ ) vía IV el día 3 del ciclo y prednisona  $40 \text{ mg/m}^2$  vía oral los primeros 5 días de c/ciclo, el cual es administrado c/3 semanas por 6 u 8 ciclos.

Linfoma No Hodgkin de células B resistente al tratamiento sin uso previo de rituximab, en combinación con quimioterapia de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP):

Adultos:  $375 \text{ mg/m}^2$  en infusión IV lenta cada 21 días (día 1 del ciclo por 8 ciclos).

Linfoma No Hodgkin subtipo folicular estadio III-IV, CD20 (+), resistentes o recidivantes a tratamientos previos que no incluyan rituximab y que presenten respuesta objetiva medible de la enfermedad después del tratamiento de inducción:

Adultos y edad avanzada ( $\geq 65$  años):  $375 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , vía IV en infusión lenta, cada 3 meses, según respuesta clínica.

Linfoma No Hodgkin subtipo folicular, estadio III-IV, en asociación con quimioterapia:

Adultos:  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal por dosis.

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

$375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal administrada el día 1 del primer ciclo de tratamiento seguido de  $500 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión del producto.

Artritis reumatoide activa:

$1.000 \text{ mg}$  en infusión IV, seguida de una segunda infusión de  $1.000 \text{ mg}$  dos semanas más tarde.

Los pacientes deben recibir  $100 \text{ mg}$  de metilprednisolona IV, 30 minutos antes de cada infusión para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Después del primer ciclo debe evaluarse la necesidad de otro adicional, basándose en la persistencia de actividad residual de la enfermedad, en caso contrario, deben retrasarse las nuevas dosis hasta que haya reactivación.

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA):

$375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana durante 4 semanas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Para tratar los síntomas graves de vasculitis se recomienda administrar adicionalmente metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día, en infusión IV durante 1 - 3 días, seguido de prednisolona oral, en una dosis de 1mg/kg/día (no deben sobrepasarse los 80 mg/día IV reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico).

### 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad avanzada ( $\geq 65$  años): No se requiere ajustar la dosis.

Edad pediátrica ( $\leq 18$  años): No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rituximab en niños.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Rituximab (Novex) es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V).

Las infusiones de Novex deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Modo de administración primera infusión: La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes: Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100 mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

La solución preparada de rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo IV. Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Instrucciones para la preparación de la dilución: Novex se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de Novex contiene 10 miligramos de rituximab. Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Novex, y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) o de una solución uso inyectable acuosa de glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg/mL. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Novex, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de rituximab es homogénea. La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

**Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:** Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color. Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservándola entre 2 a 8°C en heladera, y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas. El remanente que queda de la solución concentrada de Novex, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas para un próximo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.





## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron: Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral). Infecciones. Eventos cardiovasculares. Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas notificadas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen del siguiente modo:

Muy frecuentes (mayor o igual 1/10)

Frecuentes (mayor o igual 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (mayor o igual 1/1.000 a < 1/100)

Raras (mayor o igual 1/10.000 a < 1/1.000)

Muy raras (< 1/10.000)

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B.

Raras: Infecciones virales graves.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuente: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Poco frecuente: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad.

Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.





### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Raras: Anafilaxia.

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

### **Trastornos cardíacos**

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.





### **Trastornos gastrointestinales**

Muy Frecuentes: Nauseas.

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy raras: Insuficiencia renal.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

### **Exploraciones complementarias**

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con artritis reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/año, comparado con 4,97 por cien paciente/año tras el tratamiento con el FAME biológico.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Todos los pacientes tratados con rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con rituximab. El uso de rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas. El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que lo cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafilactoides o muerte. Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25.000/\text{mm}^3$ ) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos. En AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno). El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación del lactato deshidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (véase Posología y formas de administración) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere: hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

En pacientes tratados con rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la re-administración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc +). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo). Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo, pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con rituximab. En aquellos pacientes que durante el tratamiento con rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

**Toxicidad hematológica:** Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con rituximab.

Durante el tratamiento con rituximab o luego de la finalización de este pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Discontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento anti infeccioso apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas. El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (véase Reacciones adversas). El tratamiento con rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso postcomercialización de rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

**Inmunizaciones:** Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con rituximab. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

No está recomendado el uso concomitante de rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos, tras la terapia con rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con rituximab.

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con rituximab en pacientes con artritis reumatoidea los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento.

La duración de las citopenias causadas por rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

### **8.2. Embarazo**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### **8.3. Lactancia**

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### **8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

## **9. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas.

Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.





Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"  
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 10. SOBREDOSIS

No existe experiencia relacionada con la sobredosis en los ensayos clínicos. Sin embargo, en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedades autoinmunes no se han estudiado dosis únicas superiores a 1.000 mg. Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de rituximab. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos los efectos adversos informados fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de rituximab.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: IV

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

